Aus der II. medizinischen Klinik der Charité Berlin
(Direktor: Prof. Dr. G. v. Bergmann).

Das Verhalten der Ameisensäure im Harn nach Zufuhr von Histidin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Margot Zeyen
aus Barmen.

Tag der Promotion: 12. 5. 1932.

Druck von Gebrüder Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstraße 44.

310

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. G. v. Bergmann.

Referenten: Prof. Fr. Kauffmann,
Prof. G. v. Bergmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533918_0171

Bei ihren Untersuchungen über die Imidazolderivate im Harn Leberkranker stellten *Kauffmann* und *Engel* fest, daß ein Gesunder von einer Zulage von 5 g l-Histidinmonochlorhydrat zur Kost weniger als $^1/_2$ g im Harn wieder eliminiert, während Leberkranke bis zu 2 g und darüber ausscheiden. Bei Gesunden wird also das Histidin im intermediären Stoffwechsel weitgehend ab- oder umgebaut.

Bei der Frage nach den intermediären Zwischen- und Endprodukten steht man der Tatsache gegenüber, daß wir über den physiologischen Abbau des Histidins ebenso wie über den Abbau anderer cyclischer Eiweißbausteine noch nicht endgültig orientiert sind. Sicher ist mit einer ganzen Reihe von Abbaumöglichkeiten zu rechnen[1]. Nach dem typischen Abbauschema wäre für das Histidin zunächst die Bildung vom Imidazolbrenztraubensäure, nicht von Imidazolmilchsäure, die schwer verbrennbar ist, zu erwarten. Bei Hunden hat *Hunter* Imidazolakrylsäure, von *Jaffé* schon vorher als Urokaninsäure bezeichnet, in freilich nur geringen Mengen gefunden. Nach *Kotake* und *Konishi* werden beim Hunde nach Injektion von 20 g Histidinmonochlorid innerhalb von 4 Tagen 0,6 g Urokaninsäure im Harn ausgeschieden. Auf Grund dieses Befundes halten die Autoren die Urokaninsäure für ein normales Zwischenprodukt im Histidinabbau, das weiter zu Acetessigsäure und Harnstoff zerlegt werden soll. Diese Annahme wird freilich von *O. Neubauer* als unwahrscheinlich bezeichnet.

Sehe ich ferner davon ab, daß der ungeöffnete Imidazolring möglicherweise zum Aufbau anderer Substanzen im Organismus Verwen-

[1] Siehe hierzu auch *S. Edlbacher*, Hoppe-Seylers Z. **157**, 106 (1926). — *S. Edlbacher* u. *J. Kraus*, Ebenda **191**, 225 (1930); **195**, 267 (1931). — *Fr. Kauffmann* u. *E. Mislowitzer*, Biochem. Z. **226**, 325 (1930); **234**, 101 (1931). — *E. Abderhalden* u. *S. Buadze*, Z. physiol. Chem. **200**, 87 (1931).

dung findet, z. B. zu Kreatinin (*Steudel* und *Freise*, *Rose* und *Cook*, *Abderhalden* und *Buadze*, *Schumann*) und zu Purinbasen (*Kossel* und *Hopkins*, *Abderhalden* und *Einbeck*), so sind als weitere Abbauprodukte Ammoniak und Glutaminsäure (*Edlbacher* und *Kraus*) nachgewiesen worden. Möglicherweise werden auch Ketonkörper gebildet, doch ist dies gerade für das Histidin noch nicht völlig sichergestellt.

Edlbacher und *Kraus* fanden dann weiter, daß bei der Aufspaltung des Histidins neben Ammoniak und Glutaminsäure mit großer Wahrscheinlichkeit auch Ameisensäure entsteht. Nach ihren Angaben zerfällt bei der „Histidase"-Spaltung 1 Mol (—) Histidin in 2 Mol Ammoniak, 1 Mol (+) Glutaminsäure und wahrscheinlich 1 Mol Ameisensäure. Im Zusammenhang hiermit ist eine ältere Angabe von *Dakin*, *Janney* und *Wakemann* von Interesse, die zeigten, daß bei Katzen durch Eiweißzufuhr, besonders aber durch Histidinzufuhr, die Ausscheidung von Ameisensäure im Harn beträchtlich ansteigt (siehe später). Daß diese Ameisensäure der Seitenkette entstammt, halten die Autoren vorläufig für unwahrscheinlich. Vielmehr nehmen sie an, daß die Ameisensäure bei der Aufspaltung des Ringskelets entsteht, eine Annahme, die auch *Kössler* und *Hanke* geäußert haben.

Obwohl diese letztere Frage also noch nicht völlig geklärt ist, habe ich dennoch auf Veranlassung von Herrn Prof. *Kauffmann* untersucht, ob die von den letztgenannten Autoren bei Katzen erhobenen Befunde über die Zunahme der Ameisensäureausscheidung im Harn nach Verfütterung von Histidin auch für den Menschen Gültigkeit haben.

Daß ein Teil der im Harn unter physiologischen Verhältnissen —trotz ihrer hohen Verbrennlichkeit — erscheinenden Ameisensäure tatsächlich seinen Ursprung im intermediären Stoffwechsel hat, ist von *Voit* gezeigt. *Voit* ließ einen 9 kg schweren Hund 6 Tage hindurch hungern. Am 7. Tage fand er im Harn eine Ausscheidung von 5,6 mg Ameisensäure. Ebenso wies *Strisower* bei einem hungernden Hund 4,1 mg Ameisensäure am 6. Tage nach. Daran, daß die im Harn erscheinende Ameisensäure zum Teil im intermediären Stoffwechsel entsteht, ist also nicht zu zweifeln. Die Ameisensäure ist ein gemeinsames Intermediärprodukt der Kohlehydrate, Fette und Eiweißkörper.

Die im Nüchternblut beim Menschen bestimmte Ameisensäure (Mittel: 5,7 mg%) hält *Voit* für intermediär gebildet. Daß aber die Nahrung einen sehr großen Einfluß auf den Ameisensäuregehalt des Blutes hat, zeigte er an einer normalen Versuchsperson: Im Nüchternblut fand er 3,2 mg%, eine Stunde nach Nahrungsaufnahme 27,4 mg% Ameisensäure.

Soweit sich dann weitere Untersuchungen zahlreicher Autoren mit der Ameisensäureausscheidung nach Belastung mit verschiedenen Sub-

stanzen beschäftigen, können sie hier übergangen werden (*Stepphun* und *Schellbach*, *Haas*, *Dakin*, *Janney* und *Wakemann*, *Autenrieth*, *Salkowski*, *Pohl*, *Tönissen*). Den Ausgangspunkt der vorliegenden Untersuchungen bilden die Angaben von *Dakin*, *Janney* und *Wakemann*. Nach Verfütterung von Fleisch fanden diese Autoren bei Hunden (Mittelwert der Ameisensäureausscheidung: 8,9 mg) einen Anstieg der Ameisensäureelimination auf durchschnittlich 27 mg, im Hunger einen Abfall auf 3 mg. Bei Katzen fanden sie eine deutliche Vermehrung nach Zulage von Glykokoll und Alanin. Wurde Katzen ferner Histidincarbonat intravenös verabreicht, so erhöhte sich die Ameisensäure im Harn von 6,5 auf 42,4 mg, nach subcutaner Darreichung von Histidinhydrochlorid auf 82 mg.

Ameisensäurewerte im Harn bei Stoffwechselgesunden.

Die hierüber in der Literatur niedergelegten Angaben sind sehr different. *Strisower* gibt als Mittelwert 13,5 mg an. *Dakin*, *Janney* und *Wakemann* dagegen fanden Werte von 29,9—118,6 mg, im Durchschnitt 60,3 mg. Noch höher liegt der Normalwert von *Authenrieth:* 281 mg, was freilich von *Voit* wohl mit Recht auf die vorwiegende Gemüseernährung im Jahre 1919 zurückgeführt wird. *Benedikt* und *Harrop* ferner fanden Werte wie *Dakin* und Mitarbeiter: 60 mg, während *Voit* in seinen neueren Untersuchungen etwa in Übereinstimmung mit *Strisower* als Mittelwert für die 24stündige Menge 14,2 mg bezeichnet.

Als Grund für diese unterschiedlichen Befunde dürfte nicht nur die verschiedenartige Kost anzuführen sein; auch die verschiedenen Bestimmungsmethoden spielen eine Rolle. Die von den amerikanischen Autoren verwandte Ätherextraktion gibt nach *Riesser* keine quantitativ zuverlässigen Werte. Meist wurde ferner zum Ansäuern des eingeengten Destillates Essigsäure angewandt, wodurch zu hohe Werte erzielt wurden, wie auch eigene Versuche ergaben. *Voit* arbeitete mit der von *Riesser* angegebenen titrimetrischen Methode mit vorausgehender Ätherextraktion im rotierenden Extraktionsapparat von *Embden* und *Lind*. Ich habe mich ebenfalls dieser Methode, mit der sich zugesetzte Ameisensäuremengen bis auf 1 mg wiederbestimmen lassen, bedient.

Methode.

Der 24-Stundenharn wird in 100 g Ammoniumsulfat aufgefangen. Die Isolierung der Ameisensäure aus dem Harn geschieht durch Extraktion des angesäuerten Harns mit Äther in dem von *Embden* und *Lind* zur Bestimmung der Milchsäure angegebenen rotierenden Extraktionsapparat mit nachfolgender Wasserdampfdestillation zur Befreiung der Ameisensäure von den übrigen mit extrahierten Substanzen. 200 ccm des in Ammoniumsulfat aufgefangenen 24 Stundenharns werden in einen Erlenmeyer-Kolben von 500 ccm mit 50 g Ammoniumsulfat versetzt, dann wird konzentrierte Phosphorsäure bis zu stark saurer Reaktion zugegeben. Der Inhalt des Kolbens wird darauf mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung in das Extraktionsgefäß des Lindschen Apparates übergespült. In die Vorlage kommen 20 ccm einer 5proz. Sodalösung und etwa 300 ccm Äther. Die Extraktion dauert 12 Stunden bei lebhafter Drehung des Rührers und kräftigem Sieden des Äthers, wodurch eine rasche Ätherdurchströmung des Harns und innigste Durchmischung des Äthers mit dem Harn erzielt wird.

Nach der Extraktion wird der Inhalt des Äthersiedegefäßes, der nun alle ätherlöslichen Säuren des Harns enthält und während der Extraktion dunkelgelb

gefärbt wird, in einen Scheidetrichter gebracht. Die Sodalösung wird abgelassen und der Äther mehrere Male mit 5proz. Sodalösung, zuletzt mit Wasser gründlich gewaschen. Die vereinigten wässerigen Lösungen, zum Waschen wurden etwa 40 ccm verbraucht, werden in einen Claissen-Kolben mit hohem Halsansatz gebracht.

Die Wasserdampfdestillation geschieht in der Weise, daß der Claissen-Kolben auf der einen Seite mit dem Dampfentwickler, auf der anderen Seite mit einem Kühler, der zur Vorlage führt, in Verbindung steht. Der Inhalt des Claissen-Kolben wird mit 10 ccm konzentrierter Phosphorsäure angesäuert. Die Wasserdampfdestillation dauert solange, bis das Destillat 1500 ccm beträgt, zu welchem Zweck ungefähr 2 l Wasser verdampfen müssen. Damit der Dampf im Claissen-Kolbens sich nicht abkühlt, wird letzterer auf einem Asbestnetz über einer derart regulierten freien Flamme gehalten, daß einerseits nicht die Gefahr des Überspritzens besteht und andererseits ein Einengen des Inhalts auf 30 ccm während der Wasserdampfdestillation stattfindet. In die Vorlage zum Auffangen des Destillates werden 10 ccm 5proz. Sodalösung gebracht. Dauer der Destillation ungefähr 45 Minuten.

Nach beendeter Destillation wird das 1500 ccm betragende Destillat von schwach alkalischer Reaktion bis zu 40 ccm eingeengt in einer Porzellanschale auf dem Wasserbad. Dauer des Einengens 6—8 Stunden. Das eingeengte Destillat wird in einen Erlenmeyer-Kolben von 200 ccm filtriert, das Filter nachgewaschen. Dann wird im Kolben durch tropfenweisen Zusatz von konzentrierter Salzsäure neutralisiert bzw. schwach angesäuert, um den Umschlag der neutralen Reaktion in alkalische durch Entweichen der Kohlensäure in der Wärme zu verhindern. Verbrauch an konzentrierter Salzsäure ungefähr 1,5 ccm. Nach dem Ansäuern werden in den Kolben 5—10 ccm (je nach der zu erwartenden Ameisensäure) von der von *Franzen* und *Greve* angegebenen Sublimatlösung gebracht. Die Lösung enthält im Liter 200 g Sublimat, 300 g Natriumacetat (ameisensäurefrei), 80 g Natriumchlorid. Die Lösung ist anfangs getrübt, setzt aber dann nach 24 Stunden einen Niederschlag ab, von dem dekantiert wird. Die Zusammensetzung dieser Sublimatlösung ist von Wichtigkeit. Sie enthält neben einem erheblichen Überschuß an Quecksilberchlorid (mindestens das 15fache der angewandten Ameisensäure) reichliche Mengen von Acetaten. Dieselben bewirken, daß die Wasserstoffionen der bei der Reaktion

$$2\,HgCl_2 + HCOOH = 2\,HgCl + 2\,HCl + CO_2$$

entstehenden Salzsäure unter Bildung von undissoziierter Essigsäure abgefangen werden und das Oxydationsvermögen des Sublimats nicht beeinflussen können. Die Lösung enthält ferner Kochsalz, einerseits weil die Herstellung konzentrierter Sublimatlösungen durch Zusatz von Natriumchlorid infolge Doppelsalzbildungen sehr erleichtert wird, andererseits damit nicht ein Teil des Sublimats weiter zu metallischem Quecksilber reduziert wird, was stets beim Fehlen des Kochsalzes der Fall ist. Es löst sich dann bei der Behandlung mit Jod nur das Kalomel, während das metallische Quecksilber als Niederschlag bleibt und bei der nachfolgenden Titration Ursache einer groben Fehlerquelle ist (*K. Voit*, Über das Verhalten der Ameisensäure im diabetischen Organismus). Nachdem das eingeengte Destillat in den Erlenmeyer-Kolben gebracht, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit dem Zusatz der vorgeschriebenen Sublimatlösung versehen worden ist, wird der Erlenmeyer-Kolben mit einem Rückflußkühler versehen und 2 Stunden im lebhaft siedenden Wasserbad gehalten, in das der Kolben tief eintaucht.

Es findet nun die Reduktion des Quecksilberchlorids durch die Ameisensäure zu Kalomel statt nach der Gleichung:

$$2\,HgCl_2 + HCOOH = 2\,HgCl + HCl + CO_2.$$

Das Kalomel setzt sich als weißer Niederschlag kurz nach Beginn der Reaktio am Boden des Kolbens ab. Nach beendeter Reaktion wird der Kolben unter kalter Wasserstrahl abgekühlt und in denselben soviel einer frisch bereiteten Jodkalium lösung (siccum pro analysi) gebracht, als eben zur Lösung des zuerst sich bildende roten Niederschlages von Quecksilberchlorid notwendig ist. Dann gibt man eine Überschuß einer genau abgemessenen $n/_{10}$-Jodlösung (d. h. je nach der zu er wartenden Menge 5—10 ccm) zu, verschließt den Kolben und schwenkt mehrer Male gut um, bis der gesamte Kalomelniederschlag aufgelöst ist.

Diese Reaktion vollzieht sich nach der Gleichung:

$$2\,HgCl + J_2 + 2\,HCl = 2\,HgCl_2 + 2\,HJ.$$

Der Überschuß der $n/_{10}$-Jodlösung wird dann mit $n/_{10}$-Thiosulfatlösung und Stärke als Indicator zurücktitriert.

Die Zahl der verbrauchten Kubikzentimeter $n/_{10}$-Jodlösung multipliziert mi 0,0023 ergibt die Menge der Ameisensäure in Gramm.

Die $n/_{10}$-Thiosulfatlösung wurde vor Gebrauch gegen Jodatlösung eingestellt und der Titer immer wieder kontrolliert. Der Titer der $n/_{10}$-Jodlösung wurde täglich ermittelt.

Zur Einübung der Methode und Prüfung der angewandten Apparatur wurden bekannte Ameisensäuremengen in 1 proz. Kochsalzlösung und in normalem Harn bestimmt.

Um möglichst untereinander vergleichbare Resultate zu erzielen, bekamen die Patienten während der Dauer der Versuche eine einheitliche, verhältnismäßig kohlehydratreiche, eiweißarme Kost. Die Ameisensäurebestimmungen wurden bei jedem Patienten 9—12 Tage hindurch täglich im 24 Stundenharn ausgeführt, um ein Bild über das Verhalten der Ameisensäureausscheidung bei ein und demselben Patienten unter gleicher Kost an aufeinander folgenden Tagen zu erhalten. Vor Beginn der Versuche fand eine 3tägige Einstellung auf die festgesetzte Nahrung statt. Die Flüssigkeitszufuhr wurde ebenfalls möglichst konstant gehalten.

Spontane Ameisensäureausscheidung im Harn.

Die auf diese Weise bei stoffwechselgesunden Personen von mir in mehrtägigen Versuchsreihen erhaltenen Werte im 24-Stunden-Harn sind folgende:

Der erste Normalfall ergab in einer 9tägigen Versuchsperiode Werte von 13,2—47,5 mg, Mittelwert 28,6 mg (siehe Tab. 2).

Der zweite Normalfall zeigte in 12tägiger Versuchsperiode eine Ameisensäureausfuhr von 14,5—40,9 mg. Mittel 23,7 mg (Tab. 4).

Der dritte Normalfall zeigte Werte von 8,7—44,3 mg Ameisensäure. Mittel 31,5 mg (Tab. 1).

Tabelle 1. *Gesund.*

Datum (1930)	Ameisensäure in 200 ccm Harn mg	24-Stunden-harnmenge	Ameisensäure im 24-Stunden-harn in mg	Bemerkungen
13. X.	6,1	1450	44,3	
14. X.	4,0	1750	35,0	
15. X.	2,9	2900	42,0	
16. X.	5,2	1780	47,2	15,0 g l-Histidinmonochlor-
17. X.	3,2	1950	31,4	hydrat als Zulage
18. X.	1,1	1580	8,7	
19. X.	2,3	2240	28,0	

Die angegebenen Werte mit ihren zugehörigen Tabellen weisen deutlich darauf hin, daß bei vollkommen gleicher Diät die Ameisensäureausscheidung nicht nur bei den verschiedenen Individuen starke Schwankungen zeigt, sondern auch bei ein und demselben Individuum an den verschiedenen Untersuchungstagen. Die Werte liegen um ein Geringes höher als die von *Voit* angegebenen, was wohl mit der von uns verabreichten verhältnismäßig kohlehydratreichen Kost zusammenhängt.

Belastungsversuche mit Ameisensäure.

Voit untersuchte den Einfluß peroral zugeführter Ameisensäure auf den Stoffwechselgesunden und auf den Diabetiker. Er fand, daß die Ameisensäure rasch verbrannt wird. Erst bei Zuführung größerer Mengen steigt die Ameisensäureausscheidung an. Deutliche Unterschiede zwischen Gesunden und Diabetikern ergaben sich dabei nicht.

Nach Einnahme von 20 g ameisensaurem Natrium an 2 aufeinanderfolgenden Tagen fand *Autenrieth* 18% des eingenommenen Formiats im Harn wieder, übereinstimmend mit den Tierexperimenten von *Pohl*, der bei einem Hunde ebenfalls 18% des eingeführten Formiats im Harn wiederbestimmte.

Von den von mir durchgeführten Belastungsversuchen mit Ameisensäure führe ich folgende Beispiele an: In einem *Normalfall* (Tab. 2) trat nach oraler Zufuhr von 5 g Natriumformiat (= 3,388 g Ameisensäure) zwar ein Anstieg der Ameisensäureausscheidung im Vergleich zum Vortage ein, aber als Erfolg der Belastung wird dies nur mit Vorsicht zu buchen sein, wenn man die Werte an den übrigen Tagen berücksichtigt.

Tabelle 2. *Gesund.*

Datum (1930)	Ameisensäure in 200 ccm Harn mg	24-Stunden-harnmenge	Ameisensäure im 24-Stunden-harn in mg	Bemerkungen
24. X.	4,5	850	19,1	
25. X.	8,5	1120	47,5	
26. X.	5,6	1000	28,0	
27. X.	8,8	1000	44,0	5,0 g Na-Formiat
28. X.	6,2	1250	38,8	
29. X.	4,7	750	17,7	
30. X.	4,4	1120	24,6	15,0 g l-Histidinmonochlor-
31. X.	3,0	880	13,2	hydrat
1. XI.	10,2	700	35,7	

In einem Fall von *Icterus simplex* (Tab. 3) wurden dagegen nach Belastung mit 10 g Natriumformiat (= 6,776 g Ameisensäure) 10% der zugeführten Ameisensäure mit dem Harn ausgeschieden. Die Ameisensäure im Harn stieg auf den hohen Wert von 729,5 mg.

Eine Steigerung zeigte sich an den nachfolgenden Tagen nicht mehr.

In einem weiteren Versuch erhielt eine *Schwangere* (5. bis 6. Mens.) 10 g ameisensaures Natrium. Die Ameisensäureausfuhr stieg von 11,6 auf 610,4 mg an und war am folgenden Tage beendet (Tab. 11).

Tabelle 3. *Icterus simplex.*

Datum (1930)	Ameisensäure in 200 ccm Harn mg	24-Stunden-harnmenge	Ameisensäure im 24-Stunden-harn in mg	Bemerkungen
10. XII.	4,9	450	11,0	
11. XII.	6,0	560	16,8	
12. XII.	6,5	700	23,2	
13. XII.	13,2	580	44,8	20,0 g l-Histidinmonochlor-
14. XII.	7,7	600	23,1	hydrat
15. XII.	4,0	1250	25,0	
16. XII.	169,7	860	729,5	10,0 g Na-Formiat
17. XII.	18,9	580	54,5	
18. XII.	29,8	400	59,6	

Unsere an Normalen erhobenen Befunde stimmen mit den von *Voi* erhobenen überein. Auch *Voit* zeigte, daß kleinere Mengen zugeführte Ameisensäure vom Organismus rasch verbrannt werden, größere Mengen eine Steigerung der Ameisenzufuhr verursachen, diese Steigerung sich aber auf die ersten 24 Stunden beschränkt.

Dasselbe Verhalten künstlich zugeführter Ameisensäure haben *Pohl, Stepphu* und *Schellbach* bei normalen Hunden gezeigt.

Belastungsversuche mit Histidinmonochlorhydrat.

a) Bei Stoffwechselgesunden.

Über den Einfluß des Histidins auf die Ameisensäureausscheidung existiert, soweit ich die Literatur übersehe, nur die bereits erwähnte Arbeit von *Dakin, Janney* und *Wakeman*. Einen so erheblichen Anstieg der Ameisensäureelimination, wie jene Autoren bei Katzen feststellten, haben wir in unseren Histidinbelastungen nicht beobachten können.

Die Versuchspersonen erhielten, nachdem mehrere Tage hindurch die Ameisensäuremengen im Harn bei gleichbleibender Kost bestimmt waren, 5,0, 10,0 oder auch 15,0 g l-Histidinmonochlorhydrat per os.

An den Tagen, an denen 5,0 bzw. 10,0 g Histidin zur Kost zugelegt wurden, war kein Anstieg gegenüber den belastungsfreien Tagen vorhanden. Tab. 4 z. B. zeigt nach Belastung mit 10,0 g Histidin einen Abfall der ausgeschiedenen Ameisensäuremenge von 24,2 auf 21,7 mg, während nach der Belastung mit 5,0 g Histidin zwar ein Anstieg von 17,3 auf 24,2 mg zu beobachten ist. Aber diese Werte bewegen sich, wie man sieht, in den Grenzen der normalen Ausscheidungsmengen, so daß man in Wirklichkeit von einer Beeinflussung der Ameisensäureausscheidung nicht reden kann. Auch die Zulage von 3,0 g Imidazolmilchsäure hatte eine Steigerung der Ameisensäureausscheidung nicht zur Folge.

Tabelle 4. *Gesund.*

Datum (1930)	Ameisensäure in 200 ccm Harn mg	24-Stunden-harnmenge	Ameisensäure im 24-Stunden-harn in mg	Bemerkungen
13. VI.	5,0	1316	32,5	
14. VI.	3,9	1253	24,3	
15. VI.	3,4	1220	17,3	
16. VI.	3,8	1272	24,2	5,0 g l-Histidinmonochlor-hydrat
17. VI.	4,2	1135	24,2	
18. VI.	2,9	1492	21,7	10,0 g l-Histidinmonochlor-hydrat
19. VI.	2,3	1459	16,6	
20. VI.	2,8	1120	15,7	
21. VI.	2,7	2940	40,9	
22. VI.	2,6	1080	14,5	
23. VI.	3,3	1310	21,6	3,0 g Imidazolmilchsäure
24. VI.	3,5	1570	28,0	

Wurden dagegen 15,0 g Histidin verabreicht, so scheint zunächst ein Anstieg der Ameisensäureausscheidung festzustellen sein. Aus Tab. 1 ist ein Anstieg von 42,0 auf 47,2 mg, aus Tab. 2 von 17,7 auf 24,6 mg zu ersehen. Die Tabellen zeigen aber weiter, daß Ameisensäuremengen in ähnlicher Größe ebenfalls spontan vom Organismus ausgeschieden werden. Es ist mithin auch in diesen Fällen nicht angängig, den Anstieg der Ameisensäureausscheidung ohne weiteres als Folge der Histidinbelastung zu betrachten.

b) Bei Kranken mit Parenchymschaden der Leber.

Es wurden ferner Ameisensäurebestimmungen bei Leberkranken unter den gleichen Versuchsbedingungen vorgenommen. Dabei zeigte sich, daß schon die spontan ausgeschiedenen Durchschnittsmengen der Ameisensäure um ein Geringes höher liegen können als bei Lebergesunden. Allerdings geht aus den Tabellen hervor, daß die höheren Ausscheidungsmengen auch bei Gesunden an einzelnen Tagen festgestellt wurden. Bei Kranken mit Parenchymschaden der Leber aber fand ich diese höheren Werte doch sehr viel häufiger. Errechne ich aus der Gesamtzahl meiner Untersuchungen die täglichen Durchschnittswerte, so liegen sie bei Gesunden bei 27,9 mg, bei Leberkranken bei 33,8 mg. Allerdings ist zu bemerken, daß ich trotz gleicher und konstanter Kost bei einzelnen Leberkranken auch niedrigere Werte für die spontane Ameisensäureausscheidung gefunden habe als bei Stoffwechselgesunden. Tab. 9 gibt die Werte eines solchen Falles von Icterus simplex an; die Ausscheidungswerte liegen hier zwischen 11,8 und 22,8 mg. Mittel: 16,0 mg. Ebenso zeigt Tab. 10 niedrige Werte: zwischen 15,6 und 22.5; im Mittel: 19,2 mg.

1. Patient Kw. erkrankte am 22. X. 1930 nach Genuß von rohen Eiern mi Krampfschmerzen im Oberbauch. 8 Tage nach dem Schmerzanfall besteht aus gesprochener Ikterus. 8. XI. 1930: Bilirubingehalt des Blutserums 7,1 mg% Harn: Urobilinogen +, Bilirubin +, Duodenalsondierung wiederholt negativ nacl Pituitrin und nach Öl. 22. XI. Bilirubingehalt des Serums 10,0 mg%, Galaktose probe +, Lävuloseprobe +. Wegen Verdacht auf Steinverschluß, der röntgeno logisch nicht nachweisbar ist, Operation. Laparotomie (Prof. *Nissen*): Ursache des Verschlusses nicht sicht- und fühlbar. Massage des Ductus cysticus und chole dochus. Rasches Abklingen des Ikterus. Bilirubin im Serum 0,48 mg%. Die Befunde sind in Tab. 5 zusammengestellt.

Tabelle 5. *Icterus simplex.*

Datum (1930)	Ameisensäure in 200 ccm Harn mg	24-Stunden-harnmenge	Ameisensäure im 24-Stunden-harn in mg	Bemerkungen
13. XI.	7,7	660	25,2	
14. XI.	10,7	540	28,8	
15. XI.	6,3	970	30,6	
16. XI.	6,1	1480	45,1	20,0 g l-Histidinmonochlor-
17. XI.	11,7	840	49,1	hydrat
18. XI.	9,2	860	39,5	
19. XI.	5,1	1300	32,1	
20. XI.	4,8	1320	97,6	20,0 g Glykokoll
21. XI.	4,8	1520	36,4	

2. Patient Ai. erkrankte an dyspeptischen Erscheinungen. Nach 8 Tagen kam es zum Auftreten eines Ikterus. Bilirubingehalt des Serums 4,7 mg%. Werte der Ameisensäure im Harn in Tab. 6.

Tabelle 6. *Icterus simplex.*

Datum (1930)	Ameisensäure in 200 ccm Harn mg	24-Stunden-harnmenge	Ameisensäure im 24-Stunden-harn in mg	Bemerkungen
30. V.	6,5	1440	46,8	
31. V.	3,0	1550	23,2	
1. VI.	3,7	1500	27,7	5,0 g l-Histidinmonochlor-
2. VI.	4,2	1650	34,4	hydrat
3. VI.	5,2	1250	32,8	
4. VI.	7,9	1540	60,8	
5. VI.	8,0	1680	67,2	3,0 g Imidazolmilchsäure
6. VI.	9,2	1310	60,2	

Die Ausscheidungswerte liegen im 1. Fall zwischen 25,2 und 49,1 mg; Mittel: 34,5 mg; im 2. Fall zwischen 23,2 und 67,2 mg; Mittel: 44,2 mg.

3. Patient St. erkrankte nach einer Jodmedikation mit Durchfällen, Abmagerung, Haarausfall, starkem Schwitzen, Unruhe. Es besteht ein Exophthalmus, Struma, Tremor, lautes systolisches Geräusch über dem ganzen Herzen. Ikterus, Leber überragt um eine Querfingerbreite den rechten Rippenbogen. Lävuloseprobe +, Bilirubinbelastungsprobe nach *v. Bergmann-Eilbott* ergibt Retention von 25%. Werte in Tab. 7.

Tabelle 7. *Icterus simplex.*

Datum (1930)	Ameisensäure in 200 ccm Harn mg	24-Stunden-harnmenge	Ameisensäure im 24-Stunden-harn in mg	Bemerkungen
2. V.	6,8	1580	47,4	
3. V.	6,0	1680	40,0	
4. V.	3,3	1920	31,7	
5. V.	3,0	2060	30,9	
6. V.	5,4	1440	38,8	5,0 g l-Histidinmonochlor-
7. V.	3,3	650	11,5	hydrat

Die Ameisensäureausscheidungsmengen bewegen sich zwischen 11,5 und 47,4 mg; Mittel: 32,4 mg.

4. Patient Sta. leidet seit 3 Jahren an Diabetes mellitus. Es treten dyspeptische Erscheinungen auf, 14 Tage später ausgesprochener Ikterus, Bilirubingehalt des Serums 5,64 mg%. Blutzucker 220 mg%. Werte in Tab. 8.

Tabelle 8. *Icterus simplex bei Diabetes mellitus.*

Datum (1930)	Ameisensäure in 200 ccm Harn mg	24-Stunden-harnmenge	Ameisensäure im 24-Stunden-harn in mg	Bemerkungen
19. V.	2,7	1200	16,2	
20. V.	4,1	1080	22,1	
21. V.	10,3	1200	61,8	
22. V.	4,4	1080	23,7	
23. V.	4,8	1280	30,7	5,0 g l-Histidinmonochlor-
24. V.	3,7	980	18,2	hydrat
25. V.	5,7	1100	21,3	
26. V.	5,1	1440	36,7	
27. V.	9,0	1280	57,6	10,0 g l-Histidinmonochlor-
28. V.	3,4	1400	23,8	hydrat

Während in diesen 4 Fällen die spontan ausgeschiedenen Ameisensäuremengen gegenüber den Werten bei Lebergesunden erhöht sind, zeigen 2 weitere Fälle von Icterus simplex eher niedrige Werte.

5. Patient Pa. erkrankte mit Aufstoßen, Übelkeit, Druckgefühl im Oberbauch, Appetitlosigkeit. 3 Tage später Gelbsucht. Bilirubin im Serum 4,7 mg%. Harn: Urobilinogen $\pm$, Urobilin $+$, Bilirubin $\pm$. Bei der Lävuloseprobe ein maximaler Anstieg auf 199 mg% $2^1/_2$ Stunden nach der Belastung. Aceton im Blut 2,3; β-Oxybuttersäure 6,5 mg%. Werte in Tab. 9.

Wie aus der Tabelle zu entnehmen, liegen die Ameisensäurewerte zwischen 11,8 und 22,8 mg an den belastungsfreien Tagen, Mittel 16 mg. Ebenso niedrige Werte zeigte ein zweiter Fall zu einer Zeit, als der Ikterus bereits abgeklungen war.

Tabelle 9. *Icterus simplex.*

Datum (1930)	Ameisensäure in 200 ccm Harn mg	24-Stunden-harnmenge	Ameisensäure im 24-Stunden-harn in mg	Bemerkungen
16. XI.	6,3	700	22,0	
17. XI.	5,1	880	22,8	
18. XI.	4,7	680	15,9	20,0 g l-Histidinmonochlor-hydrat
19. XI.	4,1	580	11,8	
20. XI.	4,0	1040	20,8	
21. XI.	4,4	1060	23,3	20,0 g Glykokoll
22. XI.	2,8	930	13,0	

6. Patient L. erkrankte an Gelbsucht im Anschluß an eine körperliche Strapaze. Der Bilirubingehalt des Blutserums hatte zur Zeit der Untersuchung den Normalwert wieder erreicht. Werte in Tab. 10.

Tabelle 10. *Icterus simplex.*

Datum (1930)	Ameisensäure in 200 ccm Harn mg	24-Stunden-harnmenge	Ameisensäure im 24-Stunden-harn in mg	Bemerkungen
14. X.	2,6	1640	21,3	
15. X.	3,4	930	15,6	
16. X.	4,0	1500	30,0	15,0 g l-Histidinmonochlor-hydrat
17. X.	2,8	1240	17,3	
18. X.	4,1	1100	22,5	

Aus den Tabellen ist neben den spontan ausgeschiedenen Ameisensäurewerten bei Lebererkrankten auch das Verhalten der Ameisensäureausfuhr nach Belastung mit Histidinmonochlorid zu ersehen. Hierbei zeigt sich, daß nach einer Belastung mit 5,0 bzw. 10,0 g Histidin die Ausfuhrmengen sich in den Grenzen der Werte halten, die bei denselben Patienten an Tagen ohne Belastung gefunden wurden (Tab. 6, 7 und 8). Zwar sind geringe Steigerungen der Ameisensäureausfuhr gegenüber dem Vortage vorhanden, aber in Hinsicht auf die hohen Werte an anderen belastungsfreien Tagen dürfte diese Erhöhung nicht als Folge der Histidinbelastung zu betrachten sein.

Wurden dagegen größere Mengen (15,0 bzw. 20,0 g) Histidin verabreicht, so konnte in 3 Fällen von Icterus simplex (Tab. 3, 5, 10) ein deutlicher Anstieg der Ameisensäureausscheidung festgestellt werden. Aber auch hier war die Steigerung der Ameisensäureausfuhr nur gering. Es wurden Steigerungen von 23,2 auf 44,8 mg (Tab. 3), von 30,6 auf 45,1 mg (Tab. 5), von 15,6 auf 30,0 mg (Tab. 10) beobachtet.

Schließlich wurde noch die Ameisensäureausscheidung bei einer *Schwangeren* (Mens. 5—6) untersucht. Die innerhalb von 24 Stunden ausgeschiedene Menge betrug wie bei Normalen durchschnittlich 23,4 mg. Per os zugeführte Ameisensäure (10,0 Na-Formiat = 6,776 g Ameisensäure) erschienen zu 10% unverändert

im Harn wieder, also ebenfalls wie bei Nichtschwangeren und bei Stoffwechselgesunden. Belastung mit 20,0 l-Histidin führte zu einer geringen Steigerung der Ameisensäure im Harn, Belastung mit 20,0 g Glykokoll hatte einen deutlichen Anstieg der Ameisensäureausscheidung zur Folge (vgl. Tab. 11).

Tabelle 11. *Gravidität Mens. 5—6.*

Datum (1930)	Ameisensäure in 200 ccm Harn mg	24-Stunden-harnmenge	Ameisensäure im 24-Stunden-harn in mg	Bemerkungen
10. XII.	7,8	620	24,1	
11. XII.	7,3	500	18,2	
13. XII.	11,6	200	11,6	
14. XII.	152,6	800	610,4	10,0 g Na-Formiat
15. XII.	6,5	540	18,0	
16. XII.	6,1	580	17,6	
17. XII.	6,9	1020	35,2	20,0 g l-Histidinmonochlorhydrat
18. XII.	9,5	520	24,6	
19. XII.	13,3	640	42,5	
20. XII.	7,8	800	31,2	
21. XII.	17,4	860	74,7	20,0 g Glykokoll
22. XII.	6,6	340	11,1	

Belastung mit Glykokoll bei Leberkranken.

Nach oraler Darreichung von 20,0 g Glykokoll wurde in einem Fall von Icterus simplex (Tab. 5) eine deutliche Steigerung der Ameisensäureausscheidung auf 97,6 mg gegenüber 32, 1 mg am Vortage beobachtet. In einem weiteren Fall blieb diese Steigerung aus.

Zusammenfassung.

Die in der Literatur angegebenen Normalwerte für die Ameisensäureausscheidung im Harn gehen weit auseinander. Ein Vergleich ist offenbar zum Teil wegen verschiedener Bestimmungsmethoden, zum Teil wegen Unterschieden in der Kost nicht möglich. In den vorliegenden eigenen Untersuchungen bewegen sich die täglichen Ameisensäurewerte im Harn bei Stoffwechselgesunden zwischen 8,7 und 47,5 mg. Als Mittelwerte ergeben sich 27,9 mg.

In Belastungsversuchen mit Natriumformiat zeigte sich, daß kleine Mengen offenbar völlig verbrannt werden. Von größeren Mengen dagegen können, den Angaben von *Voit* entsprechend, bis zu 10% im Harn wiedererscheinen.

Bei einem Teil von Kranken mit Parenchymschädigung der Leber betragen die bei gleicher Kost spontan ausgeschiedenen Ameisensäuremengen 11,1—67,2 mg, im Mittel 39,1 mg. Die durchschnittliche Ameisensäureausscheidung kann also bei derartigen Kranken den Wert bei Stoffwechselgesunden übersteigen. Allerdings ist dies nicht für alle Fälle von Icterus simplex gültig.

Im Belastungsversuch mit Histidinmonochlorhydrat konnte bei Stoffwechselgesunden weder nach Darreichung von kleineren (5 bzw. 10 g) noch nach Verabfolgung von größeren Mengen (15—20 g als Zulage zur Kost) eine Steigerung der Ameisensäureausscheidung im Harn festgestellt werden. Die Angaben von *Dakin*, *Janney* und *Wakemann* kann ich also für den gesunden Menschen und unter meinen Versuchsbedingungen nicht bestätigen. Auch bei Kranken mit Parenchymschädigung der Leber ließ sich eine Zunahme der Ameisensäureausscheidung im Belastungsversuch mit 5 bzw. 10 g Histidinmonochlorhydrat nicht feststellen. Erst nach Darreichung von 15—20 g dieser Substanz trat eine geringe Steigerung der Ameisensäureausscheidung im Harn ein.

In dem gleichen geringen Ausmaß hielt sich auch die Zunahme der Ameisensäureausscheidung nach Verabfolgung von 20 g Histidinmonochlorhydrat bei einer Schwangeren.

Eine starke Vermehrung der Ameisensäure im Harn konnte bei einem Kranken mit Icterus simplex nach Darreichung von 20 g Glykokoll festgestellt werden.

Literaturverzeichnis.

Abderhalden, E., Lehrbuch der physiologischen Chemie. 5. Aufl. **1923**. — *Abderhalden, E.*, u. *F. Buadze*, Z. exper. Med. **65**, 1 (1929); **66**, 635 (1929); **69**, 561 (1930). — *Abderhalden, E.*, u. *H. Einbeck*, Hoppe-Seylers Z. **62**, 322 (1909). — *Authenrieth, W.*, Münch. med. Wschr. **1919**, Nr 31, 862. — *Benedict* u. *Harrop*, J. of biol. Chem. **54**, Nr 2, 442 (1922). — *Blumenthal*, Berl. klin. Wschr. **1899**, 843. — *Dakin, Janney* u. *Wakeman*, J. of biol. Chem. **14**, 341 (1913). — *Edlbacher, S.*, u. *J. Kraus*, Hoppe-Seylers Z. **157**, 106 (1926); **191**, 225 (1930). — *Emden, G.*, u. *E. Schmitz*, In Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. **3**, 930. — *v. Fellenberg, Th.*, Biochem. Z. **85**, 45 u. 118 (1918). — *Feulgen, R.*, u. *H. Spimer*, In Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. Abt. 1, Teil 6, 646 (1927). — *Haas, G.*, Biochem. Z. **46**, 296 (1912). — *Hunter*, J. of biol. Chem. **11**, 537 (1912). — *v. Jacksch*, Z. physiol. Chem. **10**, 536 (1886). — *v. Jaffé*, Ber. dtsch. chem. Ges. **7**, 1669 (1874); **8**, 811 (1878). — *Kauffmann, Fr.*, u. *R. Engel*, Z. klin. Med. **114**, 405 (1930). — *Kössler, K. K.*, u. *M. J. Hanke*, J. of biol. Chem. **39**, 497 (1919); **43**, 527 (1920); **49**, 803 (1924). — *Kossel*, Hoppe-Seylers Z. **10**, 248 (1886). — *Kotake* u. *Konishi*, Hoppe-Seylers Z. **122**, 230 (1922). — *Neubauer, O.*, Intermediärer Eiweißstoffwechsel. Im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. **5**, 892 (1928). — *Pohl, J.*, Arch. f. exper. Path. **31**, 281 (1893). — *Riesser, O.*, Z. phys. Chem. **86**, 415 (1913); **96**, 355 (1916) — Biochem. Z. **142**, 280 (1923). — *Rokitanski*, Wien. med. Jb. **1886**, 296; zit. nach *Strisower*. — *Rose* u. *Cook*, J. of biol. Chem. **61**, 747 (1924). — *Rosenfeld*, Dtsch. med. Wschr. **1903**, 224. — *Salkowski, E.*, Z. phys. Chem. **104**, 161 (1919). — *Schumann, R.*, Hoppe-Seylers Z. **186**, 104 (1930). — *Steppuhn* u. *Schellbach*, Z. phys. Chem. **80**, 274 (1912). — *Strauss* u. *Philippsohn*, Z. klin. Med. **40**, 369 (1900). — *Steudel, H.*, u. *R. Freise*, Hoppe-Seylers Z. **120**, 244 (1922). — *Strisower, R.*, Biochem. Z. **54**, 189 (1913). — *Tönnissen, E.*, Klin. Wschr. **1924**, Nr 6, 212; Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1927**, 213. — *Tudichum*, Pflügers Arch. **15**, 129 (1877). — *Voit, K.*, Z. klin. Med. **109**, 227 (1928).

Lebenslauf.

Geb. am 14. März 1903 in Barmen, Tochter des Bankdirektors Otto Zeyen, evang. Konfession, besuchte ich, Margot Zeyen, von 1909 bis 1917 das Lyceum in Barmen, von 1921 bis 1923 das Oberlyceum in Elberfeld und erhielt dort das Reifezeugnis. 1924 erwarb ich das Reifezeugnis eines Realgymnasiums in Elberfeld, studierte dann Medizin 2 Semester in Münster i./W. und 2 Semester in Freiburg i./Br., wo ich 1926 die ärztliche Vorprüfung ablegte.

Mein Studium setzte ich in Münster 1 Semester lang, dann ausschließlich in Berlin fort. 1929 bestand ich das Staatsexamen in Berlin. Nach Ableistung des praktischen Jahres in der II. Medizinischen Universitätsklinik Berlin, erhielt ich im November 1930 meine Approbation als Arzt. Seit dieser Zeit bin ich als Volontärärztin an der eben genannten Klinik tätig.